Aus dem Arnold-Zimmer-Forschungsinstitut für Rheumabekämpfung
Berlin NW 7, Ziegelstr. 2
Leiter: Prof. Dr. med. et phil. Rother.

Statistische und experimentelle Untersuchungen über die Interferometrie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Werner Lemke

aus Berlin

Tag der Promotion: 12. März 1937

Buchdruckerei u. Verlagsanstalt Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstr. 21

932

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Rother
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Nach Abderhalden entstehen im Blut bei parenteraler Eiweißzufuhr Proteinasen, die spezifisch gegen die zugeführten Eiweißstoffe gerichtet sind. Weiter fand Abderhalden bei normaler Schwangerschaft im Serum Proteinasen, die imstande waren, Plazentareiweiß abzubauen (Abderhaldensche Reaktion).

Nun sollen sich in Erweiterung dieser Theorie auch gegen die Substanz der inneren Drüsen des Körpers spezifische Abwehrfermente bilden, die die Substrate (Organpräparate) der betreffenden Drüsen in vitro anzugreifen vermögen. Beim Ablauf dieser Reaktion müßte ein Teil des Substrates als Pepton in Lösung gehen. Zum Nachweis dieser Eiweißabbauprodukte wurden die verschiedensten Verfahren herangezogen. Hirsch (1) hat als erster die Interferometrische Methode (I. M.) eingeführt. Am Interferometer dient der Grad der Ablenkung von Interferenzstreifen gegenüber der Nullage zum Messen der Konzentrationsänderung von Flüssigkeiten, die in den Strahlengang des Instrumentes (Kammer) gebracht werden. Die Größe der Ablenkung wird an dem Instrument in Trommelteilen (T. T.) abgelesen. Diese Meßmethode ließ sich auf die Abderhaldensche Reaktion der inneren Drüsen anwenden. Theoretisch mußten die sich im Laufe der Reaktion abspaltenden Eiweißbausteine eine Konzentrationserhöhung des Serums bewirken und tatsächlich wurde eine Erhöhung interferometrisch gefunden.

Anfänglich wurde das Vorhandensein dieser Abwehrfermente nur im Falle von Störungen in der Tätigkeit der inneren Drüsen gefordert und im Normalfalle eine Nullmessung verlangt. Bald zeigte sich auch bei klinisch gesunden Versuchspersonen ein Abbauwert. So fanden Zimmer, Lendel und Fehlow (2) eine für jede Drüse charakteristische Abbauhöhe und stellten an Hand ihrer Ergebnisse eine Normalkurve auf. Als Erklärung für den Befund von Abwehrfermenten beim Gesunden sagen die Autoren: „.... die stets vorhandenen abgestorbenen und abgestoßenen Epithelien scheinen das auslösende Moment für ihre Entstehung zu sein."

Da die Fehlerbreite der Ablesung zunächst sehr groß war, ist später die Methode mehrfach modifiziert worden. Wir verwenden die von Lendel (2) angegebene Veränderung, die zuerst nur die

Kammer betraf und später noch auf die Substrate (3) ausgedehnt wurde. So arbeiten wir heute mit der sogenannten Lendel-Kammer und Substraten, die unter dem Namen „Organognoste“ (Promonta) im Handel sind.

Um die Interferometrische Methode der Abderhaldenschen Reaktion ist im Schrifttum viel gestritten worden. Bis heute besteht keine endgültige Einigkeit. Im einzelnen auf alle Arbeiten einzugehen, erübrigt sich. Es soll zunächst nur kurz gegenübergestellt werden: Mehrere Autoren (Kaufmann (4), Runge (5), Streck (6), Franken (7), Küster und Koulen (8) u. a.) kommen zu einer völligen Ablehnung der Methode, Kaufmann vor allem durch die Beweisführung mit Modellversuchen. Küster und Koulen finden bei der klinischen Nachprüfung „trotz aller Mühe und Vorsicht“ kein verwendbares Ergebnis. Im Gegensatz dazu stehen die Veröffentlichungen einer Reihe anderer (Hirsch (9), Zimmer, Lendel und Fehlow (10) (11) (12) (13), Zimmer und Fehlow (14), Fehlow (15), Beck und Lendel (16), Lendel und Horgreve (17)). Noch aus neuester Zeit veröffentlicht Hirsch (18) inferometrische Untersuchungen, bei denen ihm eine exakte Diagnosenstellung beispielsweise über die Art einer Struma-Erkrankung möglich gewesen ist. Abderhalden (19) selbst nimmt wie folgt in seinem Handbuch zu dem gesamten Fragenkomplex Stellung: „Nicht ohne weiteres zu verstehen sind Beobachtungen über Abbau von Substraten aus Hormonorganen bei Vorhandensein bestimmter Störungen. Vorläufig kann auf diesem Gebiete nur Material gesammelt werden. Das ganze Problem ist außerordentlich kompliziert. Es kann z. B. nicht aus dem Ausfall der Abwehr-Reaktion gefolgert werden, ob ein bestimmtes Organ, wie die Schilddrüse, Hypophyse, Geschlechtsdrüsen usw., eine gesteigerte oder verminderte oder irgendwie abgeartete Funktion aufweist.“

Dieser ganze Widerstreit der Meinungen veranlaßte die Nachprüfung der I. M. Immer wieder machte die Klinik in Einzelfällen die Beobachtung einer guten Uebereinstimmung der Interferometrie mit dem Befund am Kranken. Auch die auf Grund des interferometrischen Befundes eingeschlagene Therapie brachte manchmal so überraschende Erfolge, daß bisher die I. M. nicht aufgegeben wurde, immer in dem Glauben, es würde sich bei einer sehr großen Zahl von Fällen doch schließlich ein einwandfreier Beweis für ihre klinische Brauchbarkeit erbringen lassen. Dieser Beweis konnte durch den direkten Nachweis der Abwehrfermente nicht erbracht werden.

Man war also auf indirekte Beweise angewiesen und diese stützten sich in der Hauptsache auf:

1. die übereinstimmenden Werte bei klinisch Gesunden,
2. die Geschlechtsspezifität der Abwehrfermente,
3. die Beobachtung von Kranken mit klinisch faßbaren Störungen innerer Drüsen und
4. therapeutische Erfolge.

Diese Arbeit soll im 1. Teil eine statistische Ueberprüfung der bisherigen Ergebnisse und im 2. Teil den Versuch weiterer Klärung durch das Experiment bringen.

1. Teil.

Statistische Ueberprüfung der bisherigen Ergebnisse.

Die Frage der Geschlechtsspezifität soll zunächst untersucht werden. Beim Ansatz von Testis- und Ovar-Substrat mit demselben Serum ergibt sich sowohl beim Mann wie bei der Frau für beide Drüsen ein Abbauwert. Im Normalfall soll beim Mann der Testis-Wert, beim Weibe der Ovar-Wert überwiegen. das umgekehrte Ergebnis wäre als pathologisch anzusprechen. Als „Geschlechtsdifferenz" bezeichnet man die Differenz der Abbauhöhe zwischen Testis und Ovar desselben Untersuchungsfalles.

Zimmer, Lendel und Fehlow (11) finden bei ihrem Material in 85% normale Geschlechtsdifferenz. Ihrer Aufstellung liegen die Werte von insgesamt 50 Gesunden und Kranken, deren innere Drüsen als sicher normal angesprochen wurden, zugrunde. Von diesen 50 Versuchspersonen waren 9 männlichen und 41 weiblichen Geschlechts. Die statistische Erhebung dieser Arbeit umfaßt 1118 Fälle, in denen neben den anderen Drüsen, wie in der Arbeit von Zimmer, Lendel und Fehlow, gleichzeitig Ovar- und Hoden-Substrat angesetzt wurde. Die Fälle sind nach dem Geschlecht der Versuchspersonen getrennt und dann nach der Art und Größe der interferometrisch gefundenen Geschlechtsdifferenz geordnet. Da die Interferometer-Ablesung eine Fehlergrenze von etwa $\pm$ ½ T. T. hat, so konnten Differenzwerte von 1 und mehr als einwandfreie Geschlechtsbestimmung gelten. Bei Werten unter 1 ist die Ge-

schlechtsbestimmung zweifelhaft oder das Merkmal schlägt sogar ins Gegenteil um („paradoxer" Keimdrüsenabbau, „gegenteilige" Geschlechtsdifferenz).

Es zeigt sich in der Untersuchung von Tabelle 1 ein grundlegender Unterschied zwischen den männlichen und den weiblichen Fällen. Während bei Frauen in 75% der Fälle die richtige Geschlechtsdiagnose gestellt werden kann, ist dies bei Männern nur in 24% der Fälle möglich. Es liegt ein fast umgekehrtes Verhältnis vor. Bei 76% der untersuchten Männer wäre die Geschlechtsdiagnose zweifelhaft gewesen oder hätte „Frau" lauten müssen, d. h. kämen Männer und Frauen in gleicher Anzahl zur Untersuchung, so würden richtige Geschlechtsdiagnosen nur in 50% aller Fälle gestellt werden können.

Es entsteht sofort die Frage nach der Ursache dieses auffälligen Befundes. Ist wirklich bei ¾ der untersuchten Männer die Keimdrüsen-Funktion nicht normal? Hat dies seinen Grund in der Auswahl der untersuchten Patienten? Im ganzen kamen bei dieser Statistik (Tabelle 1) 292 Männer zur Untersuchung. Davon waren 169 Patienten einer Hautklinik. Von diesen 169 Hautkranken zeigen nur 31 eine normale Geschlechtsdifferenz, während die übrigen, das sind 77%, eine gegenteilige Geschlechtsdifferenz haben. Es zeigt sich also an Hautkranken ein ganz ähnliches Verhalten wie es bei der Gesamtzahl der Untersuchungen gefunden wurde. Damit ist folgendes nachgewiesen: Augenscheinlich wird auch bei Männern, bei denen klinisch keine Störung der Testis-Funktion vermutet werden konnte, im allgemeinen Ovar-Substrat höher als Testis-Substrat abgebaut; es ist auch nicht die Auswahl der Patienten, die das negative Resultat und die Abweichung gegenüber den Ergebnissen von Zimmer, Lendel und Fehlow zustande kommen ließ. Viel zwangloser erklärt sich der Befund von Tabelle 1 durch eine andere Annahme: Offenbar hängt die Abbauhöhe wesentlich von Substrat-Eigenschaften und nicht von spezifischen Abbaufermenten des Serums ab, wenn in etwa 75% der Fälle Ovar-Substrat höhere Ausschläge als Testis-Substrat liefert.

In diesem Zusammenhang seien die Versuche zur intrauterinen Geschlechtsbestimmung durch die I. M. erwähnt. Nach der Theorie hätte man bei männlichem Fetus einen höheren Testis-Abbau durch das mütterliche Serum erwarten sollen. Zunächst berichteten Streck (20) und Rittershaus (21) von 72% richtigen Vorhersagen. In späteren Veröffentlichungen rückt Streck (6) von seinen früheren Be-

funden ab und wird zum Gegner der I. M. Runge (5) fand in den meisten Fällen bei schwangeren Frauen höheren Ovar- als Testisabbau, gleichgültig ob später Knaben oder Mädchen geboren wurden. Naturgemäß mußte bei diesem Befund die Diagnose „Mädchen" viel häufiger als „Knabe" richtig sein. Analog ist auch die von Zimmer, Lendel und Fehlow (11) gefundene gute Geschlechtsdifferenz bei Normalpersonen zu erklären: Nur 9 von 50 Fällen sind Männer. Wenn nun überwiegend Frauen zur Untersuchung kommen, so muß häufig eine richtige Geschlechtsdifferenz gefunden werden, weil eben in 75% der Ovarwert höher als der Testiswert liegt.

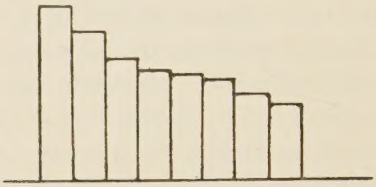
Ueber die Art der Reaktion zwischen Serum und Substrat ist damit allerdings noch nichts gesagt. Es könnte sich wohl um eine fermentative Substratauflösung handeln, nur würde Ovarsubstrat eben leichter als Testissubstrat abgebaut werden. Jedoch fällt damit schon die Theorie einer Spezifität der fermentativen Wirkung oder zum mindesten der Nachweis durch die I. M. in ihrer jetzigen Form.

In der Tabelle 2 wird die Art der Geschlechtsdifferenz zum gesamten interferometrischen Bild in Beziehung gesetzt. Eine ähnliche Aufstellung findet sich bei Zimmer, Lendel und Fehlow (2), die zu dem Schluß kommen: „Es ist demnach sicher, daß nur die Fälle mit ganz kleinen oder negativen Differenzen regelmäßig endokrin belastet sind." Die Autoren finden nämlich bei negativen Geschlechtsdfferenzen in 100% (5 Fälle) eine endokrine Belastung und bei normalen Differenzen von 10 und mehr T. T. nur in 42% (64 Fälle) Abweichungen im übrigen endokrinen System. Die Zahlen in Tabelle 2 sind wie in Tabelle 1 nach der Geschlechtsdifferenz unterteilt. Als pathologisch gewertet sind Interferometer-Ausschläge, die im Rahmen des Gesamtbildes um mehr als $\pm$ 3 T. T. abweichen. Bei Männern und Frauen bestehen gleiche Verhältnisse. Sowohl bei normalwertiger Geschlechtsdifferenz als auch bei gegenteiliger finden sich in rund 75% der Fälle endokrine Belastungen im interferometrischen Bild.

In Tabelle 3 ist das Material noch einer anderen Kritik unterzogen; die Häufigkeit der Abweichung einzelner Drüsen von der Norm wird untersucht. Bei Parathyreoidea können nur die Prozentzahlen verglichen werden, da das Substrat nicht in allen Fällen mit angesetzt ist. Zur besseren Uebersicht sind die Prozentsätze der Tabelle in Bild 1 graphisch dargestellt. Am häufigsten weichen die

Keimdrüsenwerte von der Norm ab, am seltensten die Werte des H. V. L. Auffällig ist die viel häufigere Abweichung der Nebennierenrinde gegenüber der Gesamtnebenniere.

Bild 1



Gen Src Pth Thd Ths Hpp Srt Hpa

Tabelle 4 enthält die Häufigkeit des Zusammentreffens je zweier von der Norm abweichender Drüsen, stellt also die interferometrische Beziehung dieser Drüsen zueinander dar. Zum erstenmal lenkte Grote (23) die Aufmerksamkeit auf die Frage der Abhängigkeit der inneren Drüsen im Interferometerbild. Später wurden kompliziertere mathematische Methoden, wie von Lendel und Horgreve (17) zur Prüfung der Korrelationen herangezogen.

Die Untersuchung dieser Arbeit ging von den klinischen und experimentellen Forschungsergebnissen über den Zusammenhang bestimmter innerer Drüsen aus. Das Inkret des Hypophysen-Vorderlappens hat sicher thyreotrope Eigenschaften. Bei Erkrankungen des H. V. L. könnten deshalb unter Umständen Schilddrüsendysfunktionen erwartet werden. Die Tabelle zeigt, daß interferometrisch bei 4,5% der Gesamtfälle Hypophysen-Abweichungen und gleichzeitig Thyreoidea-Störungen vorliegen. Ein ähnliches Verhältnis besteht bei H. V. L. + Parathyreoidea. Weiter sind in gleicher Weise die interferometrischen Beziehungen zwischen H. V. L. bezw. H. H. L. und den Keimdrüsen dargestellt. Hier hätte man ausgehend von den Erkenntnissen der Hormonforschung eine stärkere Bindung des H. V. L. an die Keimdrüsen annehmen müssen. Das Gegenteil tritt ein: Die Kombination H. H. L. + Keimdrüsen ist doppelt so häufig wie H. V. L. + Keimdrüsen. Bei den Kombinationen Nebennierenrinde + H. V. L. und Nebenniere (total) + H. V. L. findet sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für die erwartete Abhängigkeit der Nebennierenrinde von der Hypophyse.

Es drängt sich der Gedanke auf, daß es sich bei dem Zusammentreffen der „Drüsenstörungen" um eine nur von der Häufigkeit der einzelnen Abweichungen abhängige Erscheinung handelt. Keimdrüsen und Nebennierenrinde ergeben in dem Gesamtbild (Tabelle 3) die häufigsten Veränderungen, also muß auch ihr Zusammentreffen

am häufigsten sein. Tatsächlich steht diese Kopplung mit 12,9% an erster Stelle. Bei allen untersuchten Kombinationen ergibt sich kein spezifisches Verhalten, sondern eine Wahrscheinlichkeit des Zusammentreffens, die mit der Häufigkeit einzelner Abweichungen zusammenhängt.

Für die Beurteilung der Interferometer-Kurve sind nach Zimmer, Lendel und Fehlow (2), Lendel und Horgreve (17) und anderen die Korrelationen im Abbau der Drüsen wichtiger als die absoluten Zahlen. Diese Auffassung steht in gewissem Gegensatz zu der Ansicht von Hirsch (18), der in der Interferometrie noch heute eine nahezu sichere quantitative Analyse der Abderhaldenschen Reaktion sieht, und sie steht auch im Gegensatz zu einer anderen Tatsache. Die Substrate verschiedener Herstellungsserien bauen nicht gleich hoch ab und müssen durch Bildung eines Faktors zum Normalwert in Beziehung gesetzt werden. Daraus ergibt sich die Folgerung: Die Korrelationen sind nicht feststehende, sondern durch die Festsetzung der Normalkurve festgelegte Zahlenverhältnisse. Sie müßten sich mit jeder neuen Substratherstellung ändern. Allerdings mit gewisser Einschränkung. Jedes Organsubstrat scheint beim Ansetzen mit Serum (oder bestimmten anderen Flüssigkeiten)

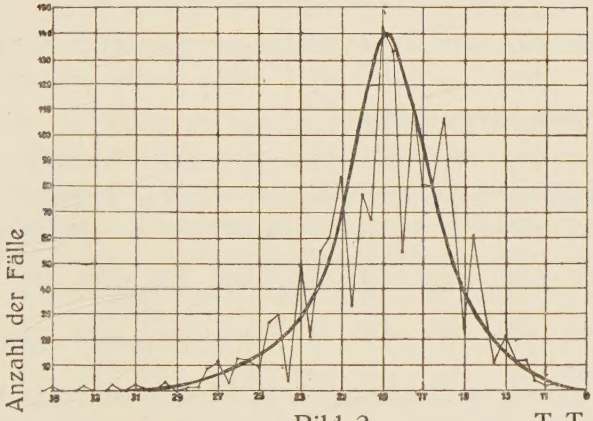


Bild *2* T. T.

einen für das betr. Substrat häufig gefundenen, damit normalen Interferometerausschlag zu geben. Am klarsten wird diese Tatsache bei Aufstellung einer Verteilungskurve, wie sie in Bild *2* für Ovar[1] aufgenommen wurde. Der am häufigsten gefundene Wert liegt bei

1. Aehnliche Kurven ergeben sich bei den übrigen untersuchten Drüsen.

19 T. T. Die übrigen Werte fallen gleichmäßig nach den höheren und niederen T. T.-Zahlen in Kurvenform ab. Es resultiert eine fast symmetrische Kurve, die mit der Form einer sogenannten Streukurve so vollkommen übereinstimmt, daß auch bei diesem Kriterium die Ablehnung eines fermentspezifischen Abbaues notwendig folgt.

Zusammenfassend bringt die statistische Durchprüfung von 1118 Fällen keinen Beweis für einen spezifischen Drüsenabbau, der durch die I. M. nachweisbar wäre.

2. Teil.

Versuch einer Klärung durch das Experiment.

Als Einleitung zum experimentellen Teil soll kurz die sogenannte Normalkurve besprochen werden. Die ursprünglich von Zimmer, Lendel und Fehlow aufgestellte Normalkurve wurde nach der Einführung von neuen Substraten durch Lendel und Wadel (3) abgeändert.

Gegenüber:[2]

Hpa	Hpp	Hpt	Pth	Thd	Ths	Gen	Tst	Ovr	Src	Srt
—	—	8,8	—	16,0	11,4	16,7	--	—	—	8,1

stehen die neuen Normalzahlen:

11,6 16,2 14,1 16,6 18,8 18,4 — 19,4 19,1 15,3 11,5,

die später noch einmal wenig geändert wurden. Jetzt ist (bei unserer Versuchsanordnung) folgende Normalkurve maßgebend:

Hpa	Hpp	Hpt	Pth	Thd	Ths	Gen	Tst	Ovr	Src	Srt
13	17	14	18	19	18	—	m. 20 w. 16	16 19	16	12

Bisher wurden der Kritik der I. M. zumeist komplexe klinische Fragestellungen zugrunde gelegt. Das Gebiet der Fettsucht und die Basedowsche Krankheit wurden von Zimmer und Fehlow (14) und von Zimmer, Lendel und Fehlow (13) besonders bearbeitet. Die Autoren konnten für den Thyreoidea-Abbau beim Besedow kein typisches Verhalten erkennen. Welche anderen Störungen innerer Drüsen — etwa des Thymus, des Ovars oder der Hypophyse —

2. Abkürzungen siehe Anmerkung zu Tabelle 3.

beim Basedow außerdem vorliegen könnten, wurde interferometrisch untersucht. Klinisch ist diese Frage keineswegs geklärt. Die Schwierigkeit einer experimentellen Kritik der I. M. liegt eben darin, daß bisher nur wenige klinische Funktionsprüfungen für die inneren Drüsen zur Verfügung stehen. Eine Beschränkung auf möglichst einfache Verhältnisse war deshalb besonders wichtig, und sie scheint experimentell bei der Injektion von Hormonpräparaten vorzuliegen. Zunächst sollen zwei Beispiele eine Einführung geben.

Frau P., 57 Jahre, klagt über ziehende Schmerzen in den Armen. Es finden sich neben dem reinen Bilde einer Infekt-Polyarthritis Zeichen einer Durchblutungsstörung der Haut. Blutzucker und Harnsäure normal, Senkung leicht erhöht. Interferometrisch der folgende Befund:[3]

Hpa	Hpp	Pth	Thd	Ths	Tst	Ovr	Src	Srt
15+	15+	26+	20+	20+	17	19+	14	13

Darauf wird der Calciumspiegel des Blutes bestimmt, mehrfach findet sich ein niedriger Wert (8,5 mg%). (Nach der Methode von Holtz (22) bestimmt: Normalwert 9,5—11 mg%). Auf Behandlung mit Paratotal und Kalk erhöht sich der Calciumspiegel bis zur Norm, die Beschwerden der Patientin verschwinden. Nach dem Absetzen des Medikamentes sinkt der Calciumwert und die Schmerzen stellen sich wieder ein.

Herr S., 34 Jahre, hat seit 6 Jahren täglich gegen Abend immer mehr zunehmende Schmerzen im Rücken, so daß er häufig des Abends kaum mehr gehen kann. Röntgenbild der Wirbelsäule o. B., Senkung normal. Wa. R. neg. M. + K. ++. Bei mehrmals wiederholter Blutabnahme ergibt sich eine völlig negative Lues-Reaktion. Infektio luetica wird negiert. Die I. M. gibt folgenden Befund:

Hpa	Hpp	Pth	Thd	Ths	Tst	Ovr	Src	Srt
13	12+	19+	16	17+	13+	15	12	13+

Auf Grund dieses Befundes wird eine Behandlung mit Proviron-Injektionen durchgeführt. Schon nach der dritten Spritze sind die Beschwerden des Patienten gebessert und haben am Schluß der Kur völlig aufgehört. Der Patient fühlt sich zum erstenmal seit Jahren wieder gesund und leistungsfähig.

3. Hier und in den folgenden Protokollen bedeutet ein + hinter der Abbauzahl einen etwa ½ T. T. höheren Wert.

Diese überraschenden therapeutischen Erfolge ließen daran denken, während der Behandlung die Interferometrie zu wiederholen. Mit der Besserung der Krankheitserscheinungen sollte sich der interferometrische Befund entsprechend der Norm nähern. Diese Erwartung würde allerdings nicht ganz der theoretischen Voraussetzung de Reaktion entsprechen. Nach Zimmer, Lendel und Fehlow (2) geben nicht die von den Drüsen gebildeten Hormone, sondern die abgestoßenen Epithelien den Anstoß für die Bildung von Abwehrfermenten. Therapeutisch und in den Versuchen wurde aber in den meisten Fällen das synthetisch hergestellte Hormon injiziert. Und nach der Theorie wäre dann keine Abwehrfermentbildung zu erwarten. Jedoch ist die Auffassung über die theoretischen Grundlagen der Reaktion nicht einheitlich. Bei der Schwangerschafts-Reaktion z. B. müßten allein die Stoffwechselprodukte der Plazenta Abwehrfermente hervorrufen können. Der Trächtigkeitsnachweis bei Pferden (Hirsch (9)) durch die I. M. läßt sich dafür am einfachsten als Beweis heranziehen; denn bei Pferden besteht nur eine Semiplazenta, also keine direkte Verbindung mit dem mütterlichen Kreislauf.

In Analogie zu den Stoffwechselprodukten der Plazenta steht das Hormon der inneren Drüsen. Eine Abwehrfermentbildung gegen das im Blut kreisende Hormon ist vielleicht so vorstellbar: Ein „Gerüstferment" lagert sich mit dem Hormon zusammen, und es entsteht ein spezifisches Abwehrferment. Jedenfalls wäre mit dieser Hypothese die schnelle Bildung von Abwehrfermenten, die Abderhalden schon 14 Stunden nach der Injektion von artfremdem Eiweiß im Tierversuch nachgewiesen hat, viel eher zu verstehen.

Aus diesen Ueberlegungen heraus sollten klinische Experimente das Problem einer Klärung näherbringen. Während der Hormonbehandlung wurden die interferometrischen Untersuchungen systematisch wiederholt. Auch in den vorher erwähnten beiden Fällen wurde eine solche Kontrolle durchgeführt.

Im Fall 1 der Tabelle 5 steigt 10 Tage nach Beginn der Behandlung der Keimdrüsenwert stark an. Bis dahin hat der Patient vier Ampullen Proviron bekommen. Nach 19 Tagen liegt der Abbauwert auf gleicher Höhe. Jetzt findet sich sogar eine normale Geschlechtsdifferenz. Die Provironbehandlung wird fortgesetzt. Bei der nächsten Untersuchung sind die Werte auf den Anfangsstand zurückgefallen. Nach Abschluß der Kur liegen Testis- und Ovarwert unter der Normallinie. Im ganzen hat der Patient 15 ccm

Proviron (= 75 mg Androsteron-Benzoat, Schering) in Dosen von 1—2 ccm pro Injektion bekommen. Die Bewegung der Interferometerkurve für den Keimdrüsenabbau könnte in diesem Falle einer spezifischen Wirkung entsprechen. Es wäre verständlich, wenn sich auf den Reiz der Hormon-Injektionen hin zunächst vermehrt Abwehrfermente bilden und dann langsam wieder abnehmen würden, ein kurvenmäßiger Verlauf, wie wir ihn häufiger bei biologischen Reaktionen treffen. Den Keimdrüsenwerten stehen die Abbauzahlen der anderen Drüsen gegenüber. Gleichzeitig mit dem Normalwerden des Keimdrüsenabbaues steigt der H. V. L.-Abbau an und läßt einen ursächlichen Zusammenhang vermuten. In den Verhältnissen der übrigen Drüsen findet sich für die Aenderungen der Abbauzahlen (Hpp, Pth, Thd, Src) klinisch keine Erklärung, und der Patient fühlt sich vollkommen gesund. Drei Wochen nach Abschluß der Behandlung ist das Interferometerbild (49. Tag) bis auf den Keimdrüsen- und Thyreoidea-Abbau normal.

Im Versuch 2 wird die schon vorher erwähnte Patientin Frau P. wegen einer Störung des Kalkhaushaltes, also fraglicher Parathyreoidea-Dysfunktion, mit Nebenschilddrüsenextrakten behandelt. Die Patientin erhält dreimal täglich 2 Dragées Paratotal in Verbindung mit Calcium. Nach 4 Wochen tritt eine deutliche Besserung ein, und die Patientin kommt längere Zeit nicht mehr zur Behandlung. Einige Wochen nach dem Aussetzen der Kur kehren die Schmerzen in den Armen wieder. Die Interferometrie ergibt einen von der ersten Untersuchung sehr abweichenden Befund. Parathyreoidea ist jetzt normal, der Abbau von H. V. L. und Ovar zu niedrig. Es wird darauf eine Injektion von 50.000 IE Progynon gemacht. Am nächsten Tag hat die Patientin stärkere Schmerzen und fühlt sich allgemein schlechter. Die hohe Progynondosis ist wahrscheinlich als Ursache der Verschlechterung anzusehen; denn bei Patientinnen mit niedrigem Kalkspiegel kommen manchmal derartige Reaktionen vor. (Die Frage eines Zusammenhanges zwischen Ovar und Parathyreoidea soll in späteren Versuchen aufgegriffen werden). Bei Frau P. wird jetzt eine Injektionsbehandlung mit Paratotal eingeleitet, und schon nach 4 ccm tritt eine deutliche Besserung der Beschwerden ein. Die Interferometrie zeigt vor Beginn der Injektionen für Parathyreoidea einen niedrigen Wert, nach vierzehntägiger Behandlung ist der Wert eher noch niedriger. Dann findet sich nach wieder vierzehn Tagen ein hoher Abbau, obwohl inzwischen nur noch eine Injektion gegeben, sonst die Behandlung

peroral fortgeführt wurde. Nach wieder vierzehn Tagen ist Parathyreoidea unter der Norm. Inzwischen hat sich das Befinden der Kranken nach dem Absetzen der Injektionen langsam etwas verschlechtert. Die perorale Paratotalgabe scheint keine große Wirksamkeit zu haben. Jetzt bekommt die Patientin wieder Paratotal-Injektionen und fühlt sich dabei gesund. Das Interferometerbild dieses Falles läßt kein spezifisches Verhalten erkennen. Die Schwankungen des Parathyreoideawertes stehen nicht in Beziehung zu dem Befinden der Patientin und dem Erfolg der Behandlung. In den Abbauzahlen der übrigen Drüsen ergeben sich ebenfalls Veränderungen, die nicht erklärbar sind. Bei der Erstuntersuchung stimmt die Interferometrie mit dem klinischen Befund gut überein. Bei der Kontrolle während de Behandlung läßt sich ein spezifisches Verhalten nicht nachweisen.

Diese ausführlichen Besprechungen von zwei Versuchsreihen werden durch die Zahlenreihen der übrigen Versuche ergänzt (Tabelle 5). Die Art und Größe der Injektionen zwischen den angegebenen Behandlungstagen ist in einer Summe zusammengefaßt. Der zeitliche Abstand der Einzeluntersuchungen ist durch die Ordnungszahl des Behandlungstages gegeben.

Zunächst scheint bei einigen Versuchen eine gewisse Gesetzmäßigkeit vorzuliegen wie

in Versuch 3. Zuerst findet sich ein paradoxer Keimdrüsenwert. Die Frau bekommt erhebliche Hormonmengen — 140.000 IE Progynon B oleosum innerhalb von drei Wochen. Die Interferometrie zeigt darauf eine Umkehr des Keimdrüsenabbaues zur Norm. Vier Wochen nach dem Beginn der Injektionsbehandlung tritt nach dreijähriger Menopause eine Menstrutationsblutung ein. Die Kniegelenkbeschwerden sind besser geworden. Nach der Periode werden weiter 30.000 IE gegeben. Der Interferometerwert für Ovar steigt weiter an und liegt jetzt sogar über der Norm. Nach drei Tagen ist der Abbauwert unternormal. Im ganzen entsprechen die Ovarwerte einer Kurve, ähnlich dem Versuch 1 für Testis, jedoch müssen auch die Abbauzahlen der übrigen Drüsen gewertet werden. Für die Erniedrigung von Nebenniere (total) und H. V. L. um 8 T. T. gegenüber früheren Werten und von Parathyreoidea um über 9 T. T. fand sich klinisch nicht das geringste Zeichen. Bei der Injektion von Eierstockpräparaten wäre eine Wirkung zumindest auf die Nebenniere nicht zu erwarten. Natürlich könnte es sich bei

diesen Befunden um spontane Schwankungen der Drüsenfunktion handeln, die klinisch nicht ohne weiteres faßbar sind.

Am ehesten war bei Injektion von H. V. L.-Präparaten eine Wirkung auf mehrere andere Drüsen möglich. Gewählt wurde ein neues H. V. L.-Präparat „Preloban pro injectione",[4] dessen thyreotrope und gonadotrope Eigenschaften im Tierversuch getestet sind, und Praephyson (Promonta). Die Versuche 4, 5, 6, 7, 10 und 15 sind mit diesen Präparaten durchgeführt.

Versuch 4. Der H. V. L.-Wert sinkt bei mehrfacher Untersuchung während der Prelobanbehandlung eher ab, während sich bei Thymus und Thyreoidea kein charakteristischer Befund zeigt. Testis-Ovar schwankt erheblich, und 14 Tage nach Aufhören der Injektionen stellt sich ein „paradoxer" Keimdrüsenabbau ein.

Im Versuch 6 wechseln die Werte für H. V. L. unregelmäßig und ohne Beziehung zu Thyreoidea und Ovar.

Im Versuch 7 findet sich keine größere Aenderung des H. V. L.-Abbaues, Thyreoidea und Ovar verändern sich unabhängig davon. Nach vier Preloban-Injektionen ist der vorher viel zu niedrige Ovarwert hoch, bei der nächsten Untersuchung wieder etwas niedriger und ändert sich nach drei weiteren Injektionen nicht mehr. Die Beschwerden der Patientin sind durch die Behandlung deutlich gebessert.

Beim Versuch 10 bleibt der H. V. L.-Abbau trotz erheblicher Mengen von H. V. L.-Extrakt konstant. Größte Veränderungen bei Parathyreoidea. Im Laufe der Behandlung werden die Schmerzen des Patienten langsam geringer, nach Abschluß der Kur ist der Patient beschwerdefrei.

Beim Versuch 15 fällt besonders die Veränderung der Abbauhöhe für Nebennierenrinde auf.

Mit H. V. L.-Präparaten läßt sich nach dem Verlauf der Versuche keine regelmäßige Wirkung auf die Abbauwerte der inneren Drüsen erzielen. Die vielleicht zu erwartende spezifische Wirkung auf den Thyreoidea- und Keimdrüsen-Abbau bleibt aus. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß nach einigen Prelobangaben immer eine Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle auftrat. Diese örtliche Reaktion muß als Zeichen von Ueberempfindlichkeit des Körpers gegen Bausteine des Hypophyseneiweißes, die in dem Extrakt enthalten sind, gewertet werden. Um so eher hätten sich

4. Von der Firma Bayer zur Verfügung gestellt.

Abwehrfermente bilden müssen. Durch die I. M. konnten sie in diesen Versuchen nicht nachgewiesen werden.

Die Versuche 1, 3, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 16 mit Keimdrüsenhormon-Injektionen zeigen in der Interferometerkurve dasselbe uneinheitliche Bild. Je mehr Interferometrien im Verlaufe der Behandlung gemacht werden, desto atypischer werden die Veränderungen. Im einzelnen sollen die Versuche nicht mehr besprochen werden. Die Tabelle 5 gibt eine Uebersicht.

Um ein noch eindeutigeres Kriterium zu haben, wurden zwei Versuche (18, 19) ohne Hormonbehandlung durchgeführt.

Herr F., 41 Jahre, bekommt wegen einer Neuritis des Bracchialplexus Betaxin (Bayer) als Injektion. Während und nach Abschluß der Behandlung sind insgesamt 6 Interferometrien angesetzt. Die ersten beiden Untersuchungen machen den Eindruck ziemlich konstanter Kurven. Bei der dritten Untersuchung weichen H. V. L. und Nebennierenrinde stärker ab. Schließlich werden in der fünften und sechsten Untersuchung die Veränderungen unerklärbar.

Im Selbstversuch (19) finden sich die gleichen nicht deutbaren Abweichungen.

Als letzte Kritik sind in 15 Fällen mehrfach die gleichen Substrate mit demselben Serum angesetzt.[5] Es sei hierbei betont, daß Fehler in der Technik der Bestimmungen sicher ausgeschlosssen werden können.

Die Ergebnisse nach Tabelle 6 zeigen vielleicht am deutlichsten, welche zunächst völlig unbestimmbaren Abweichungen auftreten können, die das Ergebnis jeder interferometrischen Untersuchung in Frage stellen. Und sie zeigen vor allem, wie wesentlich Substrateigenschaften die Höhe des sog. Abbaues bestimmen. Welche Reaktionen zwischen Serum und Substrat ablaufen, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Mehrere Autoren halten die Quellung des Substrates für ausschlaggebend. Andere glauben Absorptionserscheinungen oder Substratauflösung gefunden zu haben. Kaufmann stellt u. a. eine Uebereinstimmung des Abbaues durch Serum mit dem durch künstliche Trypsinlösungen fest, also eine tatsächliche fermentative, wenn auch unspezifische Substratauflösung. Diese Ergebnisse sollten in dieser Arbeit nicht nachgeprüft werden. Sie

5. Dabei sind die Ergebnisse der Versuche 1 bis 11, die im Institut bereits früher zur Prüfung der Konstanz der I. M. nach ihrer letzten Modifikation vorgenommen worden sind, mit benutzt.

sind zum Teil durch Experimente anderer Autoren widersprochen. Die praktische Verwendbarkeit der I. M. sollte untersucht, im Sinne Abderhaldens „Material gesammelt" werden.

Kurz zusammengefaßt ergeben die Befunde dieser Arbeit folgendes Bild: An den statistischen Erhebungen ist eine Spezifität der Reaktion nicht nachzuweisen. Im Experiment treten nicht zu deutende Schwankungen des Abbaubildes auf. Die Fehlerbreite der Methode ist sicher so groß, daß mögliche spezifische Ausschläge sich innerhalb der Fehlergrenze befinden. Ob überhaupt eine drüsenspezifische Veränderung des Serums durch das Organpulver stattfindet, ist nicht klar zu entscheiden.

Der I. M. in der jetzigen Form kann der Wert einer praktisch brauchbaren biologischen Reaktion nicht beigemessen werden.

Zusammenfassung.

1. Aus statistischen Erhebungen wird gefolgert, daß der sog. Abbau von Drüsensubstraten durch Serum im wesentlichen von Eigenschaften der Substrate abhängt.
2. Besonders wichtig für diese Folgerung erscheint die Tatsache, daß Ovarsubstrat in ¾ der Fälle einen höheren Interferometerausschlag als Testissubstrat liefert, gleichgültig ob es sich um das Serum eines Mannes oder einer Frau handelt.
3. Das Zusammentreffen von interferometrischen „Drüsenstörungen" folgt Wahrscheinlichkeitsgesetzen. Die Korrelationen der Abbauwerte lassen kein spezifisches Verhalten erkennen.
4. Die für jedes Substrat am häufigsten gefundenen Abbauwerte entsprechen dem Höchstwert einer typischen Streukurve.
5. Durch Hormoninjektionen läßt sich keine gleichmäßig wiederkehrende Veränderung des Interferometerbildes hervorrufen. Die Interferometerkurven entsprechen nur selten dem klinischen Befund.
6. Bei mehrfachem Ansatz desselben Serums mit einem bestimmten Drüsensubstrat ergeben sich nicht regelmäßig übereinstimmende Werte.

Am Schluß möchte ich Herrn Prof. Rother für die freundliche Förderung meiner Arbeit danken.

Für die Ausführung der Interferometrien danke ich Fräulein Trenkel.

Tabelle 1.

Bereich	Geschlechtsdifferenz in T. T.	männlich			weiblich		
normal-	$\geq +2$	58	70	24%	511	617	75%
wertig	$+2 \ldots +1$	12			106		
zweifel-	$+1 \ldots +\frac{1}{2}$	10			52		
haft	$+\frac{1}{2} \ldots -\frac{1}{2}$	55	222	76%	10	209	25%
gegen-	$-\frac{1}{2} \ldots -2$	40			32		
teilig	≤ -2	117			35		
			292			826	
Summe				1118			

Die + Vorzeichen bei den Differenzzahlen bedeuten positive Geschlechtsdifferenz, d. h. Uebereinstimmung mit dem Geschlecht der Versuchspersonen. Die — Vorzeichen bedeuten Differenzen im paradoxen Sinne.

Tabelle 2.

Geschlechtsdifferenz Bereich	männlich Gesamt	Pathologisch		weiblich Gesamt	Pathologisch	
normal-	58	41	71%	511	396	78%
wertig	12	9		106	84	
zweifel-	10	6		52	36	
gegen-	55	33	70%	10	72	78%
haft	40	26		32	26	
teilig	117	89		35	28	

Tabelle 3.

Pathologisch	Gen	Src	Pth	Thd	Ths	Hpp	Srt	Hpa
Männlich ..	140	67	(35)	53	68	66	38	30
Weiblich ..	243	257	(146)	184	162	152	148	131
Summe ..	383	324	(181)	237	230	218	186	161
% ..	34,3	29,2	23,6	21,2	20,6	19,5	16,6	14,4

Abkürzungen: Hpa = Hypophysis anterior; Hpp = Hypophysis posterior; Pth = Parathyreoidea; Thd = Thyreoidea; Ths = Thymus; Tst = Testis; Ovr = Ovar; Gen = Testis bzw. Ovar; Src = Supraren (cortex); Srt = Supraren (totalis); Hpt = Hypophysis (totalis).

Die Werte in Klammern ( ) können zum Vergleich nicht herangezogen werden, da Pth nur in 767 Fällen angesetzt ist.

Tabelle 4.

Kombination pathologisch	Gen +Src	Gen +Hpp	Gen +Ths	Hpa +Pth	Hpa +Gen	Hpa +Srt	Hpa +Thd	Hpa +Src
Männlich ..	48	52	47	(7)	10	11	10	2
Weiblich ..	96	63	57	(37)	50	45	37	30
Summe ..	144	115	104	(44)	60	56	47	32
% ..	12,9	10,3	9,3	5,7	5,4	5,0	4,2	2,9

(Siehe Anmerkungen zu Tabelle 3.)

Tabelle 6.

Nr.	Hpa	Hpp	Pth	Thd	Ths	Tst	Ovr	Src	Srt
1	18	22	—	15	12	15	17	17	11
	16	21	—	15	16	15	23	—	9
	13	12	—	21	13	18	16	18	12
	13	15	—	18	14	15	15	22	12
2	13	17	—	18	12	10	15	12	13
	10	15	—	16	12	17	15	11	12
	19	20	—	18	13	16	17	13	14
	18	22	—	20	15	16	15	12	13
3	15	19	—	19	16	18	19	17	12
	15	16	—	17	15	15	19	15	11
	16	14	—	15	15	13	19	12	13
	15	14	—	15	15	15	18	13	13
4	15	17	—	20	15	17	22	15	12
	16	18	—	16	21	16	24	17	14
	20	11	—	15	15	15	19	15	13
	17	13	—	13	17	15	19	13	18
5	19	16	—	17	18	17	—	11	13
	—	13	—	14	18	15	24	9	13
	15	13	—	15	15	20	20	15	11
	15	15	—	15	16	16	20	12	12
6	19	19	—	15	15	15	18	13	11
	15	19	—	19	15	—	21	15	12
	14	12	—	14	14	—	21	11	10
	15	14	—	18	14	21	21	14	14
7	12	13	—	11	10	13	18	11	13
	11	13	—	13	9	14	24	9	11
	15	16	—	10	12	12	26	12	12
	13	13	—	12	9	12	24	11	12

Nr.	Hpa	Hpp	Pth	Thd	Ths	Tst	Ovr	Src	Srt
8	15	13	—	14	10	20	21	9	15
	13	10	—	13	7	17	22	13	13
	10	11	—	12	9	8	17	11	12
	10	10	—	7	7	13	12	11	11
9	11	11	—	12	10	11	19	15	10
	12	17	—	12	8	18	25	8	14
	13	16	—	13	13	16	23	11	13
	13	19	—	13	14	13	25	12	14
10	18	12	—	13	10	14	14	14	10
	14	16	—	14	14	15	13	10	8
	12	14	—	10	12	12	16	8	12
	10	12	—	9	9	9	17	12	10
11	14	—	—	14	13	15	19	13	10
	9	10	—	8	13	10	22	11	10
	15	11	—	11	13	13	18	11	10
	9	14	—	11	7	15	26	11	14
12	14+	12+	16	19+	17+	15+	17	13	13
	—	—	—	—	—	15+	19	—	—
	16+	17+	22	19	—	16	20+	—	—
13	13	14	14	18+	19+	14+	22+	—	—
	10+	14+	16	15+	16	11	18	11	9
	9+	16	—	15	15+	12	18	—	9
14	15	14+	16+	15+	14	15	19	14+	11+
	—	—	—	—	—	15	19	—	—
	14+	16	16	15+	17	13	16+	13	11
	13	16	—	—	—	14	15+	—	—
15	11+	16	10+	14	16	15	16+	14+	10+
	11	16	—	—	—	14	17+	—	—
	14+	16	13	15+	16+	15+	19	12+	11+

Tabelle 5. Blatt 1

	Diagnose und Behandlung	Tag	Hpa	Hpp	Pth	Thd	Ths	Tst	Ovr	Src	Srt
Nr. 1 Herr S. 34 Jahre	Schmerzen im Rücken	0.	13	12+	19+	16	17+	13+	15	12	11+
	20 mg Proviron	10,	15+	17	19	19	18+	20+	21	12	13
	25 mg Proviron	19.	16	15	—	—	—	19+	17+	—	—
	25 mg Proviron	24.	11	13	12+	22+	15	14	16	12+	13
	5 mg Proviron	49.	11+	18	18	16+	16+	17	17	16+	11+
Nr. 2. Frau P. 57 Jahre	Polyarthritis rheum. Störungen des Kalkhaushaltes	0	15+	15+	26+	20+	20+	17	19+	14	13
	Paratotal und Kalk per os	155.	13	11+	17+	19+	14+	12+	16	14+	12+
	4 ccm Paratotal	168.	14	13+	16	14+	17+	15	16+	11	13
	1 ccm Paratotal, tgl. 3×2 Dragées	184.	12	14	21	18+	17	18+	18+	16+	11+
	3×1 Dragée	198.	15	15+	16	16+	16	16	18	12+	11+
Nr. 3 Frl. K. 56 Jahre	Arthrosis deformans der Knie, Menopause	0.	14	14+	19+	17	19+	18+	16+	15+	16+
	140.000 IE Progynon	24.	16	16+	16	16	16+	14+	17+	12+	11+
	10.000 IE Progynon Menses 10.000 IE Progynon	42.	15	16+	22	17+	17	16+	22	16+	11+
	50.000 IE Progynon	45.	8+	14	12+	13+	17+	10+	16	13+	8+
Nr. 4 Herr T. 42 Jahre.	Leichte Arthrose der Knie, fühlt sich gesund	0.	14+	16+	23	17	17	18	19+	16	13+
	175 Rf.E. Prelobar und tgl. 3×1 Tabl. Hypophysis cerebri Merck	16.	13	15	13	16	15+	16+	16+	12	13
	50 Rf.E. Preloban	23.	13	15	16+	17	15+	19	19	12	14+
	weiter per os tägl. 3×2 Tabletten Hypophysis cerebri Merck	39.	12	14+	20	14+	19	15+	21	16	11

Tabelle 5. Blatt 2

	Diagnose und Behandlung	Tag	Hpa	Hpp	Pth	Thd	Ths	Tst	Ovr	Src	Srt
Nr. 5 Herrn B. 38 Jahre.	Impotenz, Sklerodermie										
	Keine Behandlung	0.	12+	16+	19	19+	16	16	15+	13+	11
	10 mg Proviron	10.	14+	15+	—	—	—	16+	19	16	15+
	50 Rf.E. Preloban (nach 4½ Stunden)		14	—	—	—	—	16+	14+		
	25 mg Proviron	25.	15+	17	21+	19	18+	21	19	15	15+
	10 ccm Betaxin	33.	8+	14+	17+	22	14	17	15+	15+	16
	50 Rf.E. Preloban										
	20 mg Proviron										
	30 mg Proviron	50.	14+	17	16	16	18+	21	18	13	16
	35 Rf.E. Preloban	55.	13+	18+	20+	17	18	18	19+	13	11+
		65.	12	12	14+	14	16	11+	14+	12	8+
Nr. 6 Frau B. 53 Jahre.	Arthrose der H.W.S. und der Kniegelenke, Menopause										
	Keine Behandlung.	0.	12+	14+	19	16+	16	16+	17	16	14+
	50 Rf.E. Preloban	16.	12+	14+	17	19	18	—	16+	12+	11+
	(nach 4 Stunden)		15	18+	—	18	—	—	20	—	—
	100 Rf.E. Preloban	17.	16+	16	20	15	22	14	17	12+	16+
	Progynon 60.000 IE.	23.	12+	15+	18+	15+	—	—	16	11+	11
	Behandlung abgesetzt	30.									
		68.	11+	16+	15	16	16+	13+	23	13	11
Nr. 7 Frau D. 50 Jahre.	Arthrose der L.W.S.										
	50.000 IE. Progynon	0.	13+	17	23	—	—	—	19	—	—
	(nach 20 Stunden)		—	—	19+	—	—	—	14+	—	—
	125 Rf.E. Preloban	30.	13	16	15	16	16	11	14+	11+	10+
	Menses	39.	12	16+	—	16	17+	16	20+	11+	11+
	2 ccm Praephyson										
	1 ccm Praephyson	52.	14+	12+	16	19+	17+	15+	17	13	13
	75 Rf.E. Preloban										
	75 Rf.E. Preloban	61.	13	17+	19	14	16	12	17+	14	11+
		68.	11+	15+	19+	16	17	18	19+	14+	12

Tabelle 5. Blatt 3

	Diagnose und Behandlung	Tag	Hpa	Hpp	Pth	Thd	Ths	Tst	Ovr	Src	Srt
Nr. 8 Frau M. 54 Jahre.	Primär chron. Polyarthritis rheumat., 12 Jahre Menopause										
		0.	16	16	19+	19	21	13+	20+	15+	13+
	60.000 IE. Progynon	14.	13	14	21	25+	17	16	16+	14+	—
	70.000 IE. Progynon	35.	12	14+	18	18	17	19+	17+	11+	14
	50.000 IE. Progynon	40.	11+	16	16	16+	17	12+	19	—	13
	100.000 IE. Progynon	48.	14	17	16+	19	17+	15+	19	15	11+
	Menses										
Nr. 9 Frau D. 52 Jahre.	Primär chron. Polyarthritis rheumat., 10 Jahre Menopause										
		0.	14	17	18	19+	13+	11+	16	15+	11+
	110.000 IE. Progynon	8.	15+	16	17	18+	17+	16	19+	14+	16
	60.000 IE. Progynon Pyra tägl. 3×2 Tabletten	15.	12+	19	19+	17	17	16+	20+	14+	13+
	60.000 IE. Progynon	24.	16+	17	21	19	20	23	25	13	15
Nr. 10 Herr Z. 62 Jahre	Spondylosis der L.W.S.										
		0.	13+	15+	17+	14	18	18+	17	13	10+
	2 ccm Praephyson 100 Rf.E. Preloban	14.	12	14+	17+	14	16	14	14+	11	14
	6 ccm Praephyson	23.	11	14	20	16	16+	14+	15+	10+	12
	3 ccm Praephyson	28.	11	12+	16	17	18	15+	16+	13	11+
	1 ccm Praephyson	31.	11	17	17+	16+	15+	14+	16+	14	11
		38.	11+	15	20+	16+	17	13	14+	14+	11+
Nr. 11 Frau H. 50 Jahre.	Vor drei Jahren Exstirpation beider Ovarien, Hitzewallungen, Schwindelanfälle										
		0.	13+	16+	22+	18+	16+	14+	17+	16	13+
	Foll. Menformon per os, Leberextrakte i. m.	140.	14	16+	17	25	14+	18	19	14	13
	110.000 IE. Progynon	149.	14+	16	17	18+	19	16+	19	12	13
	50.000 IE. Progynon	159.	10+	13+	16	14+	16	14+	16+	9+	9+

Tabelle 5. Blatt 4

	Diagnose und Behandlung	Tag	Hpa	Hpp	Pth	Thd	Ths	Tst	Ovr	Src	Srt
Nr. 12 Frau M. 59 Jahre.	Arthrose der Kniegelenke, seit fünf Jahren Menopause										
		0.	12+	14	17+	16+	12+	14	13	10+	11
	Keine Behandlung	240.	14	16	21	18	16	18+	16	12+	12
	100.000 IE. Progynon	249.	11	15+	22+	23+	15	16+	18	12	14+
	30.000 IE. Progynon	258.	16	20+	16+	17	17	14+	19	13+	11+
Nr. 13 Frau K. 41 Jahre.	Arthrosis def. der Knie (Praeklimakterium)										
		0.	16+	17+	26	19	17	20+	19+	17	16
	120.000 IE. Progynon	19.	12+	14+	17+	11	14	15+	15+	10+	11
	60.000 IE. Progynon	26.	12+	18+	14+	19+	17	15+	15+	15+	13
	20.000 IE. Progynon Menses	39.	12	13+	16	15+	16	16+	20	14	14+
Nr. 14 Frau G. 34 Jahre.	Sekundär chronische Polyarthritis rheumatica										
		0.	14+	18	21	19	17	19	21	15+	14
	50.000 IE. Progynon	11.	12+	14+	22+	18	17	15+	16+	13	13
	10.000 IE. Progynon	20.	14+	17	15+	18	19+	14+	22+	11	12
	10.000 IE. Progynon	28.	11+	15+	16+	17+	17	12+	17+	14	11+
Nr. 15 Frau H. 54 Jahre.	Schwere Arthrose beider Hüftgelenke, Menopause										
		0.	14+	16	20+	12	14	19	19	13	12
	4 ccm Praephyson	4.	12	13	18+	16+	17	12+	18	11	11
	150 Rf.E. Preloban	17.	12+	15	16	17	18	17	19	19	12
	25 Rf.E. Preloban	23.	16+	14+	16	15	17	14	17	14+	16
Nr. 16 Frau Z. 51 Jahre.	Polyarthritis rheumatica, schwere Hitzewallungen, beginnende Klimax										
		0.	10+	16	17+	20	15+	12	20	16+	11
	100.000 IE. Progynon	7.	16	16	20	16+	17	17	21	16+	14+
	10.000 IE. Progynon	11.	14+	16	22+	20	19	17	19	15+	14
	10.000 IE. Progynon	17.	14+	15+	16+	16+	13	14+	19	16+	8+

Tabelle 5. Blatt 5

	Diagnose und Behandlung	Tag	Hpa	Hpp	Pth	Thd	Ths	Tst	Ovr	Src	Srt
Nr. 17 Kind Z. 14½ Jahre.	Dystrophia adiposogenitalis										
		0.	15	16	22	22	17	16	19	14	11
	Elithyran täglich 3×2										
		26.	15	15	19+	17	20	17	20+	14+	14+
Nr. 18 Herr F. 41. Jahre.	Plexusneuralgie des rechten Armes										
	Betaxin-Injektionen										
		0.	12	16	17+	16	17+	13	16	12+	13+
		12.	12	13	18	16+	17	16+	19	13	11+
		15.	14+	19	20+	19	19+	12+	16+	17+	11+
		22.	10+	16	16	15+	16	11	18	11	9
		27.	13	16	16	16+	16	16	14+	16	10+
		33.	15	14+	16+	15+	14	15	19	14+	11+
Nr. 19 selbst 26 Jahre.	Gesund										
		0.	12+	15	19	16+	18	15+	16+	15+	11+
		7.	11	16+	18	16	15	17	14+	15	12+
		9.	11	16	10+	14	16	15	16+	14+	10+
	gleichzeitige Blutabnahme										
		9.	14+	16	13	15+	16+	15+	19	12+	11+
		11	12+	14+	16+	16+	13	15+	16	15	12+

Literatur.

1. *Hirsch:* Deutsche medizinische Wochenschrift. 1914, Nr. 31.
2. *Zimmer, Lendel* und *Fehlow:* Fermentorschung Bd. 10, Heft 4 (1930).
3. *Lendel* und *Wadel:* Münchener medizinische Wochenschrift. 1933, Nr. 52, S. 2042.
4. *Kaufmann:* Biochemische Zeitschrift. Bd. 177, S. 206 (1926).
5. *Runge:* Ztbl. für Gyn. 1926, Nr. 20 und 23.
6. *Streck:* Deutsche medizinische Wochenschrift. 1927, Heft 3 und 12.
7. *Franken:* Ztbl. für Gyn. 1927, Nr. 13.
8. *Küster* und *Koulen:* Fermentforschung 9, S. 265 (1928).
9. *Hirsch:* Die Abderhalden-Reaktion mittels der quantitativen Methode nach P. Hirsch. Springer 1925.
10. *Zimmer, Lendel* und *Fehlow:* Münchener medizinische Wochenschrift. 1927, Nr. 37, 1. Mitteilung.
11. — Münchener medizinische Wochenschrift. 1927, Nr. 46, S. 1952, 2. Mitteilung.
12. — Münchener medizinische Wochenschrift. 1928, Nr. 28, S. 1196, 3. Mitteilung.
13. — Fermentforschung 11, Heft 4 (1930).
14. *Zimmer* und *Fehlow:* Die Behandlung der rheumatischen Krankheiten, herausgegeben von Privatdozent Dr. Zimmer, H. Kornfeld, Leipzig. Kapitel X.
15. *Fehlow:* ebenda, Kapitel IX.
16. *Beck* und *Lendel:* Fermentforschung 10, Heft 4 (1930).
17. *Lendel* und *Horgreve:* Fermentforschung 13 (1933).
18. *Hirsch:* Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 2 (1936), S. 2099 (1099).
19. *Abderhalden:* ebenda S. 2171 (1171).
20. *Streck:* Zbl. für Gyn. 1925, Nr. 18.
21. *Rittershaus:* ebenda 1925, Nr. 50.
22. *Holtz, Gissel* und *Rossemann:* Deutsche Zeitschrift Chirurgie 242, S. 521 (1934).
23. *Grote:* Klinische Wochenschrift. 1926, S. 971.

Lebenslauf.

Ich, Werner Lemke, bin am 1. September 1910 in Berlin als Sohn des Polizeiobersekretärs Hugo Lemke und seiner Ehefrau Ella geb. Rockel geboren.

Ich besuchte die Körnerschule (Reformrealgymnasium zu Berlin-Köpenick. Ostern 1929 bestand ich an dieser Schule die Reifeprüfung.

Im Herbst 1929 ließ ich mich bei der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin einschreiben und studierte an dieser Universität elf Semester. Nach dem Studium legte ich das Staatsexamen am 26. Juni 1935 ab.

Als Medizinalpraktikant arbeitete ich zunächst vier Monate in der II. Medizinischen Klinik und anschließend zwei Monate in der Orthopädischen Klinik der Charité Berlin. Vom 1. Februar 1936 an war ich am Arnold-Zimmer-Forschungsinstitut für Rheumabekämpfung als Medizinalpraktikant tätig und blieb nach meiner Bestallung als Arzt an diesem Institut als Assistent.